

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969

THÈSE

N° 1009

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean-Pierre PAUL

Né le 25 Avril 1943, à Paris-17

Présentée et soutenue publiquement le

196

MULTINÉVRITE
COMPLIQUANT UNE POLYARTHRITE RHUMATOÏDE
EFFETS DU CHLORAMBUCIL

•

(A PROPOS D'UNE OBSERVATION)

Président : M. DE SÈZE, Professeur

I M P R I M E R I E
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1969

THESIS
FOR
A DOCTORATE IN MEDICINE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean-Pierre PAUL

Né le 25 Avril 1943, à Paris-17

Présentée et soutenue publiquement le

196

**MULTINÉVRITE
COMPLIQUANT UNE POLYARTHRITE RHUMATOÏDE
EFFETS DU CHLORAMBUCIL**

•

(A PROPOS D'UNE OBSERVATION)

Président : M. DE SÈZE, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1969

EXAMEN DE MÉDECINE DE PARIS

THÈSE

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

LE

DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR M. LE DOCTEUR

1871

Présentée et soutenue publiquement le

MÉTÉORE

COMPOSANT UNE POLYMERISE RHUMATOÏDE

ETATS DU CIRCULANT



LA PHOSPHORE D'UNE OBSERVATION

Présentée à la Faculté de Médecine

PAR M. LE DOCTEUR
EN MÉDECINE
PAR M. LE DOCTEUR
EN MÉDECINE

A MA FEMME

A MON FILS

*Qu'ils soient assurés de mon très profond
attachement.*

A TOUTE MA FAMILLE ET BELLE-FAMILLE

ET EN PARTICULIER

A MON PÈRE

A MA TANTE

A MA SŒUR

*Qui m'ont toujours aidé et encouragé avec
affection.*

*Qu'ils trouvent ici toute ma reconnais-
sance.*

A TOUS MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR S. DE SÈZE

Professeur de Clinique Rhumatologique
à l'Hôpital Lariboisière

Médecin des Hôpitaux

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'Honneur

*Qui me fait le très grand honneur de
bien vouloir présider cette thèse.*

*Qu'il trouve ici la marque de mon pro-
fond respect.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. DESHAYES

*Qui m'a permis de réaliser cet ouvrage et
qui m'a encouragé et aidé de ses grandes
connaissances lors de sa réalisation.*

*Qu'il trouve ici l'expression de ma très
grande gratitude.*

INTRODUCTION

La polyarthrite rhumatoïde est une polyarthrite inflammatoire, chronique, destructrice, déformante, ankylosante et extensive.

La dénomination de polyarthrite rhumatoïde, bien que discutable, a été adoptée depuis plusieurs années par les rhumatologues français, en raison de sa similitude avec la dénomination anglo-saxonne : *rheumatoid arthritis*.

La cause de cette maladie est encore inconnue, mais les hypothèses pathogéniques actuellement discutées s'orientent vers une étiologie immunitaire dont le témoin est le facteur rhumatoïde, lequel se comporte, on le sait, comme un anticorps antigammaglobuline. En outre, la polyarthrite rhumatoïde est vraisemblablement une maladie immunologique par hypersensibilité retardée cellulaire.

Maladie grave, invalidante, peu régressive même sous l'effet du traitement cortisonique, la polyarthrite peut, au cours de son évolution, se modifier profondément sur le plan clinique et réalise alors le tableau d'un lupus érythémateux, d'une périartérite noueuse, dont on se demande s'ils sont une complication de la maladie ou le terme d'une collagénose jusque-là latente.

Dans cet ordre d'idées, la polyarthrite avec multinévrite est hautement suggestive d'un tel « overlap », en raison des nombreuses similitudes qu'elle présente tant sur le plan clinique qu'anatomo-pathologique avec la P.A.N.

Connue depuis un peu plus d'une dizaine d'années, cette association a fait l'objet de nombreux travaux ; DEMAISON, dans sa thèse (1958), en a regroupé de nombreux cas cliniques.

La pathogénie de cette multinévrite est discutée : le rôle des corticoïdes a été souvent souligné, que les doses prescrites aient été excessives ou que le traitement ait été brusquement modifié. Les sels d'or ont été également tenus pour responsables de leur développement. Le terrain intervient peut-être chez certains patients, puisque quelques malades seulement présenteront cette complication.

DE SÈZE et KAHN ont rendu responsables des lésions vasculaires et observé la formation d'agrégats lourds, combinant le facteur rhumatoïde et les gamma-globulines, à constante de sédimentation élevée (22 S), et pouvant induire des obstructions artériolaires, en particulier au niveau des vasa vasorum des nerfs périphériques.

A partir de cette pathogénie, ces mêmes auteurs ont suggéré de modifier les macroglobulines circulantes en les coupant au niveau des ponts disulfures.

Utilisée seule, la pénicillamine n'influence guère l'évolution clinique de la polyarthrite, mais en association avec le chlorambucil, elle a été suivie d'heureux résultats (1968) [30].

Etant donné les modifications obtenues sur le plan clinique et sur le plan biologique dans la polyarthrite rhumatoïde non compliquée (RÉNIER) par le chlorambucil seul, ce traitement a été tenté isolément et sans pénicillamine dans ce cas compliqué de multinévrite.

C'est l'analyse de ses effets qui fait l'objet de cette thèse.

HISTOIRE CLINIQUE ET PARA-CLINIQUE

Cette malade, Madame G..., âgée de soixante-quatre ans, est adressée dans le service de rhumatologie de l'Hôtel-Dieu de Rouen, le 25 octobre 1967, pour polyarthrite rhumatoïde.

Le début de l'histoire articulaire remonte à deux ans, c'est-à-dire en 1965, avec atteinte isolée des mains : doigts, carpes et poignets. Cette malade est traitée par 20 mg de delta-cortisone plus une dose suffisante et habituelle de salicylés. Ce traitement entraîne une cessation rapide des symptômes présentés à l'époque.

Puis en 1966, elle présente une atteinte bilatérale des épaules et des genoux, et malgré la corticothérapie continue de façon régulière, depuis ce moment-là, nous assistons encore à une poussée évolutive sévère en juillet 1967.

A ce moment-là, la malade présente en plus de ses localisations préexistantes, une atteinte :

- des pieds, chevilles, tarses et orteils ;
- des genoux entraînant une gêne fonctionnelle à la marche.

Parmi les antécédents de cette malade, nous pouvons retenir :

- un eczéma important en 1938, accompagné d'une alopécie transitoire ;
- deux grossesses normales en 1923 et 1930 ;
- il n'existe pas de conjonctivite ;
- mais depuis quelques mois, une importante chute de cheveux et un amaigrissement de 21 kg en deux ans.

L'examen à l'entrée de la malade dans le service montre une femme :

- asthénisée ;
- amaigrie ;
- qui présente un fébricule à 38°.

Au membre supérieur :

— A la main : une ébauche de déformation typique de polyarthrite rhumatoïde avec flexion des doigts et hyperextension au niveau du dos de la main ; une atrophie des interosseux ; des tuméfactions sensibles au niveau des interphalangiennes des doigts.

— Au coude : l'extension de l'avant-bras sur le bras est diminuée.

— Aux épaules : une limitation de l'abduction-adduction, plus encore de la rotation interne et externe.

— Il faut noter, de plus, l'existence d'un nodule sous-cutané sur la crête cubitale au niveau des avant-bras droit et gauche.

Au membre inférieur :

— Un œdème ferme, douloureux des jambes et des couds-de-pied.

— Des troubles trophiques d'origine veineuse et en particulier des cicatrices d'ulcère variqueux.

— Des cicatrices de phlyctènes à la face postérieure des mollets.

— Il n'existe pas de douleurs au niveau des orteils, ni des chevilles.

— Les genoux : il n'existe pas d'épanchements articulaires, mais il y a un épaississement de la synoviale.

— Une limitation de la flexion-extension de la jambe sur la cuisse.

— Enfin les hanches sont normales.

Sur un plan neurologique, nous trouvons :

— Depuis quelque temps, la malade se plaint de douleurs, paresthésies des jambes et des extrémités. La malade est plus ou moins grabataire et ne se déplace que très peu ; les troubles semblent cependant remonter à plusieurs semaines sans qu'on puisse mieux le préciser.

EXAMEN CLINIQUE

Il montre :

Un syndrome trophique : il existe une amyotrophie très importante, bilatérale, des membres inférieurs touchant particulièrement les muscles quadricipitaux et ceux des loges antéro-externes et postérieures des jambes.

La motricité : la force musculaire est très difficile à explorer en raison des douleurs qu'éprouvent la malade lors de la mobilisation de ses articulations. On peut noter cependant :

— la flexion de la jambe sur la cuisse est très diminuée ;

— l'extension est légèrement meilleure ;

— la dorsiflexion du pied sur la jambe est abolie à droite et extrêmement diminuée à gauche.

Les réflexes :

— Les réflexes ostéo-tendineux rotuliens sont vifs, non atténués ; les achilléens sont abolis.

— Les réflexes cutanés plantaires se font en flexion.

La sensibilité :

— Superficielle tactile : il existe une anesthésie de tout le pied gauche remontant sur la face externe de la jambe à 10 cm environ au-dessus de la

malléole externe ; il y a, d'autre part, une anesthésie de la partie distale du pied droit et une hypoesthésie de la partie proximale.

— Superficielle douloureuse et thermique : les résultats sont en tous points concordant avec la recherche de la sensibilité superficielle tactile.

— Profonde : il existe une anesthésie au niveau des mêmes territoires avec troubles de la position des orteils.

Le déficit moteur est prédominant dans le territoire de la loge antéro-externe, le déficit sensitif superficiel et profond remontant à peu près en chaussette. Il n'existe pas d'atteinte des paires crâniennes ni de localisation aux membres supérieurs.

Enfin l'examen clinique général de cette malade, tant cardiaque, pulmonaire, abdominal que pelvien est normal.

Il faut noter encore des adénopathies multiples, molles et indolores :

- axillaire gauche ;
- sous-angulo-maxillaire droite ;
- inguinales.

Il s'agit donc d'une polynévrite des membres inférieurs comportant un syndrome déficitaire moteurs, sensitif et réflexe.

Devant ce tableau, on pratique divers examens para-cliniques de laboratoire dont les résultats sont les suivants :

Le 25 octobre 1967 :

Protides sériques : 58.

— Albumine : 31.

— Globuline : 27.

Le rapport étant de 1,14.

Lipides : 5,70.

Le 26 octobre 1967 :

Une recherche de cellules de Hargraves se montre négative.

Le 27 octobre 1967 :

Electrophorèse :

— Albumine : 41.

— Globuline : α_1 : 5 ; α_2 : 12 ; β : 12 ; γ : 30.

Une immuno-électrophorèse qui montre par rapport à un sérum humain normal des β -lipoprotéines augmentées ; les trois immuno-globulines γA , γG , γM sont modérément augmentées sans anomalie des arcs de précipitation.

En conclusion de cette immuno-électrophorèse, il existe des signes inflammatoires.

Le 28 octobre 1967 :

— Le fer sérique est à 53 γ .

— Les hématies leucocytes-minute urinaires sont normales.

— La recherche de l'albuminurie de Bence-Jones est négative.

Le 3 novembre 1967 :

- Waaler-Rose + au 1/512°.
- Latex + au 1/640°.

Le 7 novembre 1967 :

- Globules rouges : 3.950.000.
- Globules blancs : 12.200.

Le 8 novembre 1967 :

Liquide céphalo-rachidien :

- Albumine : 0,08.
- Glucose : 0,34.

Le benjoin colloïdal : 00000 0100 000000 00.

— Les examens recherchant une atteinte tuberculeuse, vu la baisse de l'état général, le fébrile et le traitement cortisonique, sont tous absolument négatifs :

- Intradermo : négative.
- Recherches de B.K. dans les urines et les crachats sont négatives, et les inoculations au cobaye avec autopsie sont aussi négatives, ainsi que les cultures.
- La clearance du mannitol est à 87,5 ; du P.A.H. à 409.

D'autre part, d'autres examens sont pratiqués pour déterminer avec exactitude l'étiologie de cette multinévrite.

Ainsi, le 28 octobre 1967, il est pratiqué un examen électrique des quatre membres ; la réponse est la suivante :

L'examen de stimulation galvanique au niveau des muscles, tant des membres supérieurs que des membres inférieurs, donne des réponses vives persistantes aux chocs brefs. Il n'a donc pas été mis en évidence de syndrome neurogène périphérique au cours de l'examen.

Un électromyogramme est alors demandé et il est pratiqué le 16 novembre 1967 :

— *Stimulation galvanique :* l'examen de stimulation galvanique au niveau des muscles (jambiers antérieurs droit et gauche) donne des réponses très lentes, à la limite de la normale. Au niveau de l'inter-osseux droit et gauche, et de l'éminence thénar droite et gauche, il existe des réponses vives et persistantes aux chocs brefs.

— *Détection :* le tracé de contraction volontaire est difficilement interprétable au niveau des membres inférieurs.

Le tracé du jambier antérieur gauche est du type simple avec des potentiels de petites amplitudes et larges.

Au niveau du jambier antérieur droit, pour un effort sensiblement identique, le tracé est subnormal.

Au niveau du membre supérieur, en particulier du deltoïde, le tracé est riche pour l'effort fourni, fait de potentiels polyphasiques.

CONCLUSION. — Sur un fond de tracé de dystrophie musculaire à type de myosite, l'examen permet de soulever la possibilité d'un syndrome neurogène surajouté au niveau du membre inférieur gauche.

Les examens électriques des quatre membres et l'électromyogramme éliminent le syndrome neurogène périphérique, mais parlent de tracé de type de myosite avec syndrome neurogène surajouté.

— *L'examen histologique* d'un nodule sous-cutané de la crête cubitale est pratiqué le 16 novembre 1967 : le nodule sous-cutané est caractérisé par plusieurs foyers assez éloignés les uns des autres, ovoïdes, faits d'une sclérose centrale collagène, peu cellulaire, entourée d'une couronne lâche, de cellules rondes et d'histiocytes. L'un des nodules comporte une cellule géante multinucléée. Par ailleurs, une artériole est complètement thrombosée ; elle est identifiée par sa limitante élastique qui reste visible.

En conclusion, ces aspects sont compatibles avec des nodules rhumatismaux dont l'organisation est avancée, ne laissant plus persister de nécrose fibrinoïde.

— *Ponction d'un nodule d'une polyarthrite au niveau du coude* : cette ponction a ramené peu de matériel. Il s'agit de cellules lymphocytaires et d'assez nombreux plasmocytes. Il n'y a pas de polynucléaires ni de cellules épithélioïdes.

— *Biopsie musculaire* : la biopsie musculaire montre des lésions vasculaires qui en deux endroits sont très caractéristiques.

L'un des nodules est pur, fait d'une nécrose fibrinoïde de la média, entourée d'une réaction inflammatoire granulomateuse qui se propage dans l'adventice, associant des polynucléaires, des cellules rondes et des histiocytes ; l'endothèle est turgide.

L'autre vaisseau, lui aussi très évocateur, comporte la nécrose fibrinoïde, mais la lumière est oblitérée par une thrombose ; en périphérie de la nécrose fibrinoïde persiste aussi l'infiltrat inflammatoire.

D'autres artérioles ont des lésions moins caractéristiques, en ce sens que la nécrose fibrinoïde fait défaut, mais l'infiltrat polymorphe adventiciel existe. L'intersticiu musculaire recèle par endroit des infiltrats inflammatoires, toujours lâches, lymphocytaires. Le retentissement parenchymateux se traduit par une irrégularité du diamètre des fibres sur les coupes transversales et par des rétrécissements segmentaires sur les coupes longitudinales, avec centralisation des noyaux et disparition de la striation.

En résumé, lésion typique de périartérite noueuse.

En conclusion, Madame G..., qui présente des poussées évolutives depuis deux ans de polyarthrite rhumatoïde avec sérologie positive, a développé à bas bruit, depuis plusieurs semaines, semble-t-il, une multinévrite.

Evolution de l'état de Madame G... suivant la thérapeutique

Madame G... fut mise à 6 comprimés par jour de chlorambucil et, ceci, à partir du 8 novembre 1967.

Donc, le 8 novembre, Madame G... recevait le traitement suivant :

- Delta-cortisone : 15 mg.
- Alcacyl : 5 comprimés par jour.
- Nembutal : 1 suppositoire à 125 mg.
- Chloraminophène : 6 comprimés par jour, soit 12 mg.

Le 15 novembre, la malade sort du service.

Le 4 avril 1968, nous revoyons Madame G... pour la première fois.

Depuis sa sortie, le 15 novembre 1967, elle est traitée par : trois fois 40 gouttes de bétaméthasome, soit l'équivalence de 15 mg de delta-cortisone. Le chloraminophène a été associé à la dose de 6 comprimés pendant deux mois et demi et réduit environ depuis deux mois (février 1968) à 2 ou 3 comprimés.

— *Résultat* : depuis un mois, la malade ne se plaint plus d'aucune douleur articulaire spontanée. Elle conserve seulement des paresthésies des deux plantes des pieds et des douleurs lancinantes un peu diffuses.

Il faut noter :

- l'apparition d'un œdème trophique des deux membres inférieurs à la reprise de la marche ;
- une prise de poids sensible ;
- un appétit normal.

Sur le plan articulaire :

- il n'existe pas d'infiltration synoviale ;
- les articulations sont froides ;
- il n'y a pas de dérouillage matinal ;
- la flexion forcée des doigts est un peu douloureuse, surtout à gauche.

Sur le plan trophique :

- œdème des membres inférieurs ;
- le pied droit est cyanosé et froid et il existe une petite tache purpurique sur le dos du pied.

Un déficit musculaire persiste de façon globale sur les deux membres inférieurs prédominant un peu à gauche et surtout sur la loge antéro-externe.

Les réflexes ostéo-tendineux :

- les rotuliens sont présents ;
- les achilléens sont abolis.

Il persiste encore des troubles de la sensibilité profonde :

- erreur du sens de la position des orteils ;
- sensibilité au diapason défectueuse.

On note enfin :

- un escarre cicatrisé juste en arrière de la malléole externe gauche ;
- un escarre profond avec une large zone de décollement au niveau de la région sacrée.

Il n'y a pas d'anomalie neurologique aux membres supérieurs.

EN CONCLUSION. — La régression des symptômes articulaires est remarquable avec disparition de l'état inflammatoire, mais ceci sous :

- 15 mg de delta-cortisone ;
- 3 alcacyl.

Sur le plan neurologique, il existe une certaine amélioration, la marche est reprise avec des béquilles depuis quinze jours.

Il persiste des troubles trophiques importants. La persistance des escarres semble directement en rapport avec la prise des immuno-dépresseurs.

Le traitement envisagé dorénavant est le suivant : réduire la corticothérapie jusqu'au sevrage et ceci par paliers, ne prendre plus que 80 gouttes de bêta-métasone, soit 10 mg de delta-cortisone, puis réduction de 10 gouttes tous les cinq jours.

Le chloraminophène sera continué à la même dose de 3 comprimés par jour, tout en surveillant la formule sanguine.

Une augmentation des salicylés est conseillée.

Nous ne revoyons plus la malade avant le 27 juin 1968.

Son traitement, à ce moment-là, consiste en :

- Chloraminophène : 2 comprimés par jour.
- Bétaméthasone : moins de 4 mg de delta-cortisone (30 gouttes).
- Aspirine : 3 g.
- Aucune kinésithérapie n'est en cours actuellement.

Elle se présente en bon état général avec une prise de poids de 8 kg. La malade marche avec des cannes et il lui reste cependant un steppage des pieds.

Au point de vue de la force musculaire, déficit portant sur :

- les extenseurs du pied droit et gauche ;
- les fléchisseurs du pied et du gros orteil droit et gauche ;
- les quadriceps droit et gauche, mais les psoas ne sont pas touchés.

La sensibilité profonde au diapason est abolie, à droite et à gauche, au niveau des malléoles. Elle est diminuée au niveau des genoux.

La sensibilité superficielle est abolie aux pieds et aux plantes. Elle est normale par ailleurs.

Il existe un gros œdème trophique des pieds et des jambes, mous, gardant le godet. Ils sont à rapprocher de l'importante prise de poids (8 kg) en deux mois.

Les réflexes ostéo-tendineux :

- les achilléens sont abolis ;
- les rotuliens sont normaux ;
- sont normaux aux membres supérieurs.

Les articulations sont normales, indolentes, sans épanchement et de chaleur normale.

Il n'y a pas d'éruption ni d'incident infectieux.

EN CONCLUSION. — Il existe une stabilisation neurologique, mais une faible régression du déficit constaté au départ.

La sérologie ne s'est pas négativée et la vitesse de sédimentation a nettement diminué.

Ainsi la malade, relativement bien améliorée sur le plan de sa polyarthrite rhumatismale, n'a pour l'instant que peu de récupération neurologique.

Nous la revoyons en octobre 1968, soit environ un an après son hospitalisation.

Le 10 octobre 1968 :

La malade accuse spontanément une nette amélioration. Il persiste cependant un dérouillage matinal d'environ une demi-heure au niveau des chevilles. Elle marche chez elle sans l'aide de cannes. Son poids est passé à 63 kg, soit une augmentation de 20 kg depuis son hospitalisation.

Son traitement actuel est le suivant :

- 2 comprimés de chloraminophène ;
- 4 sachets de catalgine forte ;
- 10 gouttes de bétamétasone (soit 1/4 de comprimé de delta-cortisone) ;
- 3 comprimés de vitamines B1, B6 et B12 ;
- 3 comprimés de leuco-4 pour traiter les désordres sanguins dus au chloraminophène.

Pour la première fois, les réactions de Waaler-Rose et du latex sont négatives.

A l'examen, on trouve :

- un bon état général ;
- des ecchymoses et des pétéchies.

L'appareil locomoteur :

— Les chevilles sont augmentées de volume, chaudes, le siège d'un œdème dur avec peau sèche, écailleuse, ocre.

— Les articulations des chevilles et des orteils sont raides mais non douloureuses.

— La mobilisation des genoux est nettement améliorée et il n'existe pas de choc rotulien.

— Les hanches sont normales.

— Les épaules sont normales ainsi que les coudes.

— Les poignets sont le siège d'une limitation des mouvements, surtout de flexion palmaire et d'inclinaison cubitale, ceci prédominant à gauche.

— Aux mains, il existe un déjettement cubital maximum à droite.

— Le rachis cervical est le siège d'une raideur importante.

Les réflexes ostéo-tendineux :

— les achilléens sont abolis ;

— les rotuliens sont normaux ;

— aux membres supérieurs, ils sont normaux.

La sensibilité superficielle discriminative au tact et à la piqure est normale.

La sensibilité profonde au diapason est abolie au niveau des deux malléoles internes, tandis que le sens de position du gros orteil est normal.

EN CONCLUSION de cette consultation du 10 octobre 1968, cette polyarthrite avec polynévrite est traitée par le chloraminophène depuis un an. Ce traitement est bien toléré sur le plan hématologique et avec régression quasi totale des troubles neurologiques. Il ne reste, en effet, que la persistance de l'abolition des réflexes achilléens, de troubles distaux, de la sensibilité profonde au diapason et une raideur des chevilles.

Sur le plan rhumatismal, une petite infiltration non inflammatoire des membres inférieurs des poignets et des genoux persiste, et des douleurs de caractère mécanique des chevilles sont aussi retrouvées.

Sur le plan biologique, la négativation des réactions sérologiques semble être un élément pronostique optimiste.

La poursuite de la corticothérapie à petites doses est donc tout à fait inutile, et la malade repart de la consultation avec le traitement suivant :

— Chloraminophène : 2 comprimés.

— Caltagine : 4 paquets.

Et Madame G. revient en consultation le 27 mars 1969 :

— Sa sérologie est toujours négative.

— Sa vitesse de sédimentation est à 5-15.

Aujourd'hui, la malade ne souffre plus et il n'y a pas de dérouillage matinal.

Les douleurs réapparaissent cependant lors des changements de temps, le traitement en cours est le même que lors de la dernière consultation.

L'examen révèle un bon état général.

Les chevilles sont toujours augmentées de volume, mais ne sont pas chaudes, il existe un œdème douloureux et une peau sèche, écailleuse et violacée. Les articulations des chevilles sont raides et les orteils sont peu mobiles.

Les genoux ne sont pas augmentés de volume et il n'existe pas de choc rotulien.

Les articulations des hanches, des épaules et des coudes sont normales.

Les poignets sont le siège d'une limitation de tous les mouvements, mais en particulier des flexions palmaires.

Aux mains, il existe :

- une amyotrophie de l'éminence thénar ;
- une augmentation de volume des métacarpo-phalangiennes ;
- une déformation en dos de chameau ;
- une flexion irréductible avec rétraction tendineuse des inter-phalangiennes proximales des quatrième et cinquième doigts droits ;
- des nodosités d'Eberdeen aux deux index.

Le rachis cervical est le siège d'une raideur importante et on note la présence d'une bosse de bison.

Sur le plan neurologique :

— Les réflexes ostéo-tendineux sont identiques à ceux retrouvés lors de la précédente consultation, à savoir que les achilléens sont toujours abolis.

— La sensibilité superficielle est normale.

— La sensibilité profonde au diapason est abolie au niveau des deux mal-léoles externes. Le sens de position des orteils est normal.

— La motricité : impossibilité de relever le gros orteil gauche et il existe une diminution de la force musculaire dans l'extension plantaire.

Donc, la polynévrite est peu modifiée.

EN CONCLUSION, la malade est traitée depuis quinze mois par le chloraminophène à doses décroissantes. Elle obtient une récupération sur le plan sensitif superficiel ; il existe :

- un petit déficit moteur portant sur la loge antéro-externe ;
- une discrète hypoesthésie de la sensibilité profonde ;
- des troubles trophiques à type d'érythème, d'œdème et de kératose.

Sur le plan de la polyarthrite, il existe un état inflammatoire réduit à un petit gonflement de la deuxième métacarpo-phalangienne droite.

La sérologie est toujours négative et ce, depuis cinq mois.

De sorte que se pose la question du sevrage immuno-dépressif vu cette négativation et ainsi la malade repart, avec pour seul traitement, la prise de 4 g d'aspirine par jour.

Nous allons résumer dans des tableaux l'évolution des signes cliniques et biologiques en fonction du temps et donc de la dose d'immuno-dépresseur donnée à la malade.

Réaction de WAALER-ROSE		Réaction du LATEX	
26/10/67	Positive 1/512°	Positive 1/640°	Mise au chloraminophène
3/11/67	Positive 1/512°	Positive 1/640°	
15/11/67	Positive 1/512°	Positive 1/1280°	
17/11/67	Positive 1/512°	Positive 1/640°	
4/12/67	Positive	Positive	
21/12/67	Positive 1/256°	Positive	
18/1/68	Positive	Positive	
10/2/68	Positive	Positive	
24/2/68	Positive	Positive	
23/3/68	Positive	Positive	
5/4/68	Positive	Positive	
18/4/68	Positive	Positive	
15/6/68	Positive	Positive	
5/10/68	Négative	Négative	
6/11/68	Négative	Négative	
8/2/69	Négative	Négative	
20/3/69	Négative	Négative	

Tableau I

Tableau II

VITESSE DE SEDIMENTATION		
	1ère heure	2ème heure
3/1/68	31	62
10/2/68	22	47
24/2/68	11	26
9/3/68	9	22
28/3/68	11	28
18/4/68	12	38
30/4/68	30	62
14/5/68	46	86
15/6/68	15	38
8/8/68	16	37
4/9/68	11	28
5/10/68	12	21
6/11/68	8	22
6/12/68	11	26
8/1/69	24	49
8/2/69	24	50
20/3/69	5	15

NUMERATION FORMULE SANGUINE								
Dates	Globules Rouges	Globules Blancs	Poly N	Poly E	Poly B	Lyp.	Mono	Plaquettes
24/11/67	3.520.000	11.700	81	0	1	11	7	190.000
4/12/67	3.860.000	8.650	82	3	0	10	5	300.000
13/12/67	3.990.000	2.800	72	4	0	20	4	170.000
21/12/67	3.230.000	2.100	58	4	1	32	5	190.000
2/01/68	3.420.000	1.650	66	9	0	13	6	140.000
8/01/68	4.110.000	3.000	56	6	0	30	8	120.000
31/01/68	3.920.000	3.900	60	2	0	28	9	200.000
10/2/68	4.200.000	3.600	74	5	1	14	6	210.000
24/2/68	4.450.000	5.000	66	5	0	25	1	230.000
9/3/68	4.140.000	5.300	68	3	0	20	9	190.000
28/3/68	4.340.000	6.200	67	1	0	24	8	80.000
5/4/68	5.250.000	5.700	80	0	0	19	1	155.000
18/4/68	4.260.000	3.300	64	6	0	19	11	160.000
30/4/68	3.760.000	3.600	61	4	0	26	9	300.000
14/5/68	3.820.000	3.600	61	4	0	32	3	190.000
15/6/68	4.160.000	2.800	66	4	0	24	6	220.000
8/8/68	4.430.000	3.000	56	6	0	35	3	220.000
4/9/68	4.680.000	4.600	63	2	0	30	5	260.000
5/10/68	4.920.000	4.000	65	6	0	18	11	190.000
6/11/68	5.050.000	3.000	70	4	0	20	6	
6/12/68	4.840.000	3.400	65	2	1	26	6	210.000
8/1/69	4.720.000	3.200	65	1	0	26	8	200.000
8/2/69	4.710.000	3.150	56	6	1	22	15	200.000
20/3/69	4.820.000	2.600	69	5	0	23	3	190.000

Tableau III

EVOLUTION DE L'ETAT DE CERTAINS SIGNES CLINIQUES EN FONCTION DU TEMPS ET DE LA DOSE DE CHLORAMINOPHENE					
	08/11/67	04/04/68	27/06/68	10/10/68	27/3/69
Doses thérapeutiques	12 mg	6 mg	4 mg	4 mg	0 mg
Etat général	Médiocre	Moyen	Assez bon	Bon	Bon
Déroutillage matinal	++++	+	0	+	0
Douleurs	++++	++	+	0	0
Signes articulaires	+++	+	+	+	+
Impotence fonctionnelle	++++	+	+	0	0
Motricité	0	+	++	++	+++
R O T Rotuliens	+++	+++	++	N	N
Achilléens	0	0	0	0	0
Troubles de la sensibilité					
Superficielle	+++	+++	+	0	0
Profonde	+++	++	++	+	+
Amyotrophie	++++	+++	++	+	+

Tableau IV

LES MULTINEVRITES ET LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

CIRCONSTANCES D'APPARITION

Il s'agit autant d'homme que de femme, et c'est là une constatation qui ne manque pas de surprendre quand on connaît la plus grande prédominance de la polyarthrite rhumatoïdes simple pour le sexe féminin.

Presque toujours, c'est sur une polyarthrite sévère, traitée successivement par les moyens les plus puissants, les sels d'or et les corticoïdes. De plus, le début de la polyarthrite rhumatoïde est en général récent.

Les signes évoquant une polyarthrite rhumatoïde sévère comportent une atteinte articulaire importante, avec impotence fonctionnelle, et une sérologie qui est, dans la très grande majorité des cas, positive à des taux élevés.

Ces malades sont donc sous traitement corticoïde à des doses que l'on essaye de maintenir le plus bas possible, mais pour diverses raisons (évolutivité, impotence fonctionnelle, douleurs), on est conduit à augmenter ces doses. Ailleurs, on est obligé de les arrêter pour des raisons digestives, métaboliques, diabétiques ou psychiques.

Il semble que c'est au moment de ces variations de posologie qu'apparaissent les troubles neurologiques que nous préciserons.

D'autres malades traités, non par corticothérapie mais par chrysothérapie, ont vu s'installer des troubles neurologiques graves

à la suite immédiate de cette thérapeutique ; DURANT et VIGNON signalent des paresthésies suivies de multinévrites à la suite d'une injection de sels d'or, les signes augmentant aussitôt après chaque injection.

Il existe, d'autre part, des atteintes neurologiques certaines sans causes reconnues, en particulier, sans changement de dose de corticoïde : c'est en particulier le cas de notre malade.

Les variations de posologie et les injections de sels d'or sont les deux causes déclenchantes que nous retrouvons le plus fréquemment dans la littérature.

SIGNES NEUROLOGIQUES

Le début est en général brutal avec des paresthésies, puis il y a apparition de mononévrites successives.

En effet, plus que de multinévrites, on peut parler de multiples mononévrites.

La clinique présentée par ces malades se traduit donc par :

- des paresthésies ;
- des douleurs ;

qui sont les premiers symptômes, ceux-ci se manifestant rapidement après une cause déclenchante ou encore sans raison apparente.

Les névrites s'installent ensuite dans un temps très court, et les signes sont ceux de toute névrite périphérique :

- perte de force allant jusqu'à la paralysie ;
- atteinte des réflexes qui sont diminués ou abolis ;
- troubles de la sensibilité profonde et superficielle ;
- troubles trophiques avec amyotrophie et escarre.

Il faut noter plusieurs faits au sujet de ces névrites :

- elles surviennent de façon isolée, les unes après les autres, avec atteinte étalée dans le temps ;
- elles sont bilatérales mais non symétriques et mal systématisables, telles régions étant touchées et pas d'autres, mais ceci sans aucun ordre prévisible ;

— tout au plus, peut-on dire que ce sont des atteintes distales des membres inférieurs touchant surtout le pied et la loge antéro-externe de la jambe. Des atteintes cubitales sont aussi fréquemment retrouvées. Les autres localisations sont plus rares, et en particulier au niveau des paires crâniennes.

Les troubles neurologiques surviennent le plus souvent au cours d'un fléchissement de l'état général et d'une poussée rhumatismale, avec de façon très fréquente l'association d'un fébricule aux environs de 38°.

Les signes électriques ont été bien entendu très vite recherchés devant cette séméiologie, et l'on ne retrouve évidemment que des troubles d'origine périphérique, comme nous avons pu le voir pour Madame G...

Des biopsies musculaires et des vérifications nécropsiques avec examen histologique ont été pratiquées de façon systématique, et nous allons voir les renseignements que nous pouvons en tirer :

Les biopsies musculaires montrent des lésions artériolaires touchant les plus petites artérioles, avec épaississement scléreux des parois qui diminue ou obture complètement la lumière. Cet épaississement porte sur les trois tuniques avec prolifération des fibroblastes et polynucléaires altérés, et sclérose collagène avec cellules rondes. Les lames élastiques sont fragmentées, parfois détruites. La tunique interne et la tunique moyenne, outre l'infiltrat, contiennent un œdème dissociant les éléments cellulaires. Dans l'adventice, l'infiltrat inflammatoire existe aussi, mais plus discret. Certaines artères montrent des images plus évoluées : phase de sclérose des lésions artérielles inflammatoires, épaississement fibroblastique de l'intima, altérations et rupture de la limitante élastique interne, infiltrat inflammatoire résiduel et sclérose de la média et de l'adventice.

En bref, il s'agit de lésions de panartérite avec quatre stades distincts :

- stade I : suraigu, avec nécrose fibrinoïde ;
- stade II : aigu, avec infiltration leucocytaire ;
- stade III : subaigu, avec organisation conjonctive ;
- stade IV : de sclérose collagène, c'est le stade cicatriciel.

En conclusion, il peut exister de multiples lésions artérielles d'âge et donc d'aspect différent, pouvant faire porter le diagnostic de P.A.N.

Les vérifications nécropsiques de tous les viscères avec examen histologique montrent :

- a) Macroscopiquement :
 - une péricardite adhésive ;
 - des reins de petites tailles ;
 - une rate et un foie atrophiques ;
 - des muscles mollasses, d'aspect lavés ;
 - un cerveau et une moelle normale.

b) Histologiquement, dans tous les tissus considérés, les lésions portent presque exclusivement sur les petites artéριοles et sont le siège des modifications vues plus haut, c'est-à-dire à type de P.A.N.

Ces malades, nous l'avons vu, présentent des atteintes multinévritiques avec tableau histologique de P.A.N. au cours d'une polyarthrite rhumatoïde. Devant cet ensemble clinique, histologique et électrique grave, nous pouvons parler de polyarthrite rhumatoïde « maligne ». Il reste à en cerner l'évolution habituelle.

Tous les auteurs semblent unanimes pour estimer à environ 50 % le nombre de rhumatisants qui meurent en quelques mois, lorsqu'ils ont développé des multinévrites sur un fond de polyarthrite rhumatoïde.

Les circonstances amenant leur décès sont très variables : cela est bien évident, puisque l'on sait qu'il existe des lésions très voisines, sinon identiques, de celles de la P.A.N.

En effet, la dissémination des atteintes artériolaires, dans tous les organes, provoque des troubles qui seront à symptomatologie différente suivant les viscères touchés, mais qui tous présentent des éléments du plus fâcheux pronostic.

Ainsi, nous pourrions voir ces malades décéder : de collapsus au cours d'un infarctus du myocarde par exemple, de troubles neurologiques centraux, d'atteinte rénale, pulmonaire ou hépatique. Une cause plus particulière de mort est l'atteinte des muscles respiratoires, la P.A.N. touchant plus spécialement ces muscles.

De plus, ils peuvent plus simplement décéder à la suite de l'extrême cachexie qui préside si régulièrement à l'installation et à l'évolution de la transformation maligne de la polyarthrite rhumatoïde.

Jusqu'à maintenant, nous ne disposions pas de ressources thérapeutiques devant un tel état de fait. L'augmentation des corticoïdes semblait, pour certains auteurs, atténuer la maladie, alors que pour d'autres, elle augmentait au contraire la cachexie.

Puisque nous ne possédions pas de moyens thérapeutiques, force était de laisser ces malades. Puis ce fut l'ère des idées pathogéniques nouvelles et des traitements qui en découlent, ce qui permet actuellement un espoir certain.

PATHOGENIE

Nous venons de voir les détails de cette transformation « overlap » de la polyarthrite rhumatoïde. Quelle peut en être la pathogénie ?

Diverses théories ont été proposées, aucune ne détenant d'arguments ni décisif ni définitif.

- Après les observations de VIGNON et DURANT, la première hypothèse est celle d'une polynévrite aurique toxique : en effet, ces malades firent des accidents pendant la chrysothérapie, en particulier le premier cas de leur série qui présentait des paresthésies violentes à chacune des injections de sulfure colloïdal. Mais ils rejettent eux-mêmes cette théorie, car les doses sont trop faibles, le tableau clinique est différent, les polynévrites auriques régressives et qu'enfin certains malades n'ont jamais reçu de chrysothérapie. Bien plus, il en fut fait à une malade après la régression de sa névrite, sans obtenir le moindre incident.

Ils pensent que, si les sels d'or interviennent, ce n'est pas à titre toxique, mais à titre d'agent sensibilisant.

- L'hypothèse d'une polynévrite infectieuse peut aussi être soulevée : l'évolution ascendante des paralysies fait évoquer un syn-

drome de Landry. La corticothérapie qui favorise certaines infections à virus peut être un argument en faveur de cette hypothèse. Mais l'allure clinique, l'intégrité constante du L.C.R., les aspects anatomiques des lésions artérielles doivent faire repousser cette théorie.

- L'hypothèse de la transformation de la P.C.E. en P.A.N. est séduisante, et repose sur des arguments cliniques et anatomiques solides. En effet, le tableau clinique évoque une P.A.N. et surtout l'aspect de mononévrites successives est celui des troubles nerveux périphériques de la P.A.N. Anatomiquement, les lésions trouvées sont très proches des lésions de P.A.N., c'est en tout cas ce qui ressort de tous les comptes rendus anatomo-pathologiques.

Il ne peut être question de parler de P.A.N. primitive ayant pris au début le masque d'une P.C.E. Tous les auteurs sont d'accord pour affirmer l'existence d'une polyarthrite rhumatoïde au début.

- L'hypothèse de névrite proprement dite, d'origine rhumatismale, commandée par des lésions artérielles autonomes de la polyarthrite rhumatoïde, peut être avancée, car :

- la transformation de P.R. en P.A.N. est discutable et COSTE déclare n'en avoir jamais vu ;
- les artérites sont connues au cours des polyarthrites rhumatoïdes ; mais CRUICKSHANK distingue nettement ces lésions des lésions de P.A.N. ;
- les lésions artérielles de la P.A.N. ne paraissent pas spécifiques, car on retrouve des altérations comparables dans d'autres maladies du collagène : l'H.T.A. maligne, l'artérite temporaire de Horton, la thrombo-angéite de Buerger.

Cette notion d'artérite rhumatoïde propre à la P.C.E. permet d'expliquer les accidents nerveux qui apparaissent comme des névrites ischémiques, ayant la même pathogénie que la P.A.N., elles en ont le même aspect.

- La thérapeutique corticoïde fut aussi incriminée : joue-t-elle un rôle dans l'apparition et l'aggravation de ces lésions vasculaires de P.C.E. responsables des névrites. Mais certains malades n'ont

jamais reçu de corticoïde et pourtant développent les mêmes complications. Malgré tout cela, il faut noter la fréquence accrue de ces névrites depuis le début de l'ère cortisonique.

Le mécanisme d'action de la cortisone reste mystérieux : on peut incriminer l'exacerbation des processus allergiques favorisés par les traitements hormonaux prolongés qui explique, par exemple, la fréquence d'accidents d'intolérance dans certaines associations chryso-hormonales (DE SÈZE, COSTE). Ceci déclencherait des vascularites d'hypersensibilité dites encore angéite allergoïde.

On peut invoquer aussi :

- l'action anti-inflammatoire qui favoriserait l'évolution des lésions vers l'organisation fibreuse et l'oblitération vasculaire ;
- l'action thrombosante de la cortisone ;
- l'action de la cortisone enfin sur les mastocytes des parois vasculaires.

• Enfin, une dernière hypothèse peut être soulevée, c'est manifestement la plus intéressante et celle qui a permis des essais thérapeutiques nouveaux : le facteur rhumatoïde, dosé par les réactions sérologiques, n'est pas la cause de la polyarthrite rhumatoïde, ni même responsable des atteintes articulaires ; il n'est que le témoin de la maladie et indique une certaine gravité de celle-ci suivant son taux, puisque les polyarthrites rhumatoïdes graves ont toutes un taux élevé de facteur rhumatoïde.

Il fut montré qu'un sérum riche en facteur rhumatoïde peut précipiter ; en effet, le complexe formé par des gamma-globulines et le facteur rhumatoïde donnent un facteur complexe 22 S lourd qui peut précipiter à l'intérieur des vaisseaux.

Il est donc tentant de penser que ces agrégats précipitent dans les vasa nervorum et créent ainsi une névrite ischémique.

Madame G..., qui présentait une polyarthrite rhumatoïde d'apparition récente mais très évolutive (nombreuses localisations et sérologie positive), a vu se développer une multinévrite de façon très rapide, sans aucune cause extérieure envisageable : en effet, son traitement a été maintenu identique au point de vue dose (modérée) de delta-cortisone (15 mg), et elle n'a jamais reçu un autre traitement, en particulier pas de chrysothérapie.

Pourquoi alors a-t-elle développé cette multinévrite ? Il faut parler de polyarthrite rhumatoïde maligne évoluant d'une seule tenue, vers les complications neurologiques de pronostic redoutable, que nous avons vu être retrouvées de plus en plus fréquemment.

L'état de cette malade a empiré progressivement, mais rapidement, jusqu'à son hospitalisation ; en effet, à son arrivée, elle présentait un tableau assez dramatique, avec une polyarthrite rhumatoïde évolutive et une atteinte neurologique importante, avec un état général très mauvais et un fébricule.

TRAITEMENT

Beaucoup d'autres traitements furent essayés depuis la constatation de plus en plus fréquente de ces associations. Nous allons les voir successivement.

Les traitements ont pour base deux idées principales :

- d'une part, la suppression des corticoïdes ou au contraire pour certains l'augmentation des doses ;
- d'autre part, essayer d'agir sur les précipités de macroglobulines qui, nous l'avons vu, sont suspects d'être au départ des lésions artériolaires par précipitation dans les *vasa nervorum*, entraînant une névrite.

Nous l'avons vu, les précipités sont faits de macroglobulines composées de chaînes légères unies par des ponts disulfures. On a pensé agir par section des ponts disulfures. Les thiols réducteurs coupent *in vitro* ces ponts et cette dénaturation s'accompagne de perte de la fonction précipitante.

Les thiols utilisables sont :

- le B.A.L. qui est toxique ;
- la cystéine peu maniable ;
- la B.B.-diméthyl-cystéine constituant la pénicillamine, produit utilisé dans la maladie de Wilson.

La pénicillamine fut donc essayée par DE SÈZE et son école ; sur trois malades :

- le premier et le deuxième reçurent : 1,5 g/jour pendant sept jours de pénicillamine + delta-cortisone + antipaludéens ;
- le troisième reçut : 2 g/jour pendant cinq jours seulement.

Les résultats cliniques furent nuls (DE SÈZE le montre lui-même).

La tolérance du produit fut médiocre.

Les résultats biologiques furent très partiels.

Pourtant les doses données furent élevées ; cette thérapeutique qui réduit la macroglobulinémie de la maladie de Waldenstroem est sans effet sur le taux du facteur rhumatoïde.

Il faut savoir que les doses maximales de pénicillamine n'éliminent pas la totalité des macroglobulines et, bien qu'actif *in vitro*, le produit s'avère inefficace *in vivo*.

Puis DE SÈZE et KAHN essayèrent de traiter ces malades par l'association pénicillamine + chlorambucil.

Le chlorambucil est un médicament cytolitique employé dans les hémopathies malignes et les cancers. Il se classe, tout comme l'endoxan, dans la série des alkylants dérivés de l'éthylène-amine-quinone. Il dénature les nucléoprotéines en se combinant à certains groupements actifs des protéines et des nucléoprotéines. Leur action est comparable à celle des radiations ionisants : c'est un immuno-dépresseur.

Il semble bien, nous l'avons vu, qu'un désordre immunitaire soit à la base de la polyarthrite rhumatoïde avec le facteur rhumatoïde comme témoin. Il semble donc logique d'essayer de lutter contre les cellules immunologiquement compétentes, afin d'éviter la production de facteur rhumatoïde et pour cela utiliser un produit immuno-dépresseur.

A une formation réduite de facteur rhumatoïde et de gamma-globuline devrait s'associer la réduction des agrégats immunitaires.

L'association :

- chlorambucil : 12 mg par jour ;
- pénicillamine : 2 g par jour ;
- delta-cortisone : 15 mg par jour ;

obtint dans la série de DE SÈZE la régression et la disparition des éléments neurologiques et nécrotiques, ainsi que le retour à la normale de la température, l'état général de son côté s'améliorant très nettement.

DE SÈZE conclut à l'utilité de continuer un traitement associant médication cytolytique + thiols réducteurs.

Les bons résultats obtenus par le C.B. 1348 engageaient à faire l'essai exclusif de cette thérapeutique.

Notre malade fut donc seulement soumise à :

- chloraminophène : 12 mg par jour ;
- delta-cortisone à dose décroissante :
- salicylés.

Son traitement par chloraminophène l'a profondément transformée et son évolution a donné, d'une part, une régression très importante des troubles neurologiques et, d'autre part, un arrêt de la maladie rhumatismale rendue patents par la négativation de la sérologie et la baisse relative de la vitesse de sédimentation.

Son traitement fut de 6 comprimés de chloraminophène au départ, dose rapidement dégressive et longtemps poursuivie à 2 comprimés par jour : la malade, en effet, a conservé le traitement immuno-dépresseur pendant quinze mois.

Il semble indiscutable que c'est sous l'effet du traitement instauré que son état s'est ainsi amélioré, bien que dans de rares cas (DEMAISON et DE SÈZE) les multinévrites semblent s'améliorer toutes seules sans traitement.

Il faut essayer de préciser maintenant les modalités du traitement par le chlorambucil : ces indications, pour le moment, semblent être ces polyarthrites rhumatoïdes malignes avec atteinte neurologique. Mais comme nous l'avons vu, le chloraminophène agit sur la polyarthrite rhumatoïde elle-même et, d'ores et déjà, on peut penser que ce traitement pourrait être fait même sans atteinte neurologique, en particulier en cas de contre-indication des corticoïdes ou quand une dose de 15 mg de ceux-ci paraît insuffisante pour stopper l'évolution.

Mais le chloraminophène est un produit dangereux, donc il ne peut être systématiquement proposé à toutes polyarthrites rhumatoïdes.

Quel danger peut-on trouver ?

- Les accidents cutanés : érythème, prurit, éruption maculeuse, papuleuse, érythrodermie, tous troubles cédant à l'arrêt du traitement.
- Les accidents digestifs à type de gastralgie cédant à la prise des pansements gastriques habituels.
- Les accidents infectieux, qui sont la conséquence logique de la dépression immunologique : tout d'abord les zonas, et SIX l'a particulièrement signalé dans sa thèse de 1968, qui prennent une extension et une gravité particulière. Ils peuvent d'ailleurs survenir après l'arrêt du traitement. L'aggravation d'états infectieux latents et méconnus peut aussi se voir (infection respiratoire et urinaire).
- Les accidents hématologiques sont à redouter systématiquement et une numération-formule sanguine avec recherche du nombre de plaquettes doit être demandé chaque semaine. On observe, en règle, une leucopénie avec éosinophilie, mais des chutes brutales des leucocytes sont possibles. Généralement, ceux-ci remontent à l'arrêt du traitement, mais cette remontée peut ne se faire que lentement.

Tous ces accidents doivent donc faire peser les indications du traitement immuno-dépresseur et il est bien entendu qu'il ne faut, pour l'instant, envisager un tel traitement que devant une polyarthrite rhumatoïde évolutive et maligne.

A quelle dose et pendant combien de temps faut-il continuer ce traitement ? Il semble que la dose d'attaque doit être d'environ 0,2 mg par kg et par jour. Puis, dès l'apparition d'une rémission, on est autorisé à baisser les doses.

Madame G... (voir *tableau*) a reçu 6 comprimés par jour, dose qu'elle supporte très bien et qui ne lui procure aucun désagrément biologique, alors qu'une rémission clinique que l'on peut considérer presque comme une guérison est survenue.

Cette malade a pris ses 2 comprimés par jour de façon continue depuis quinze mois.

Un problème reste non résolu, à savoir la conduite thérapeutique dans l'avenir : la nécessité d'un traitement continu ou discontinu par cure périodique ou peut-être encore la possibilité de supprimer totalement l'immuno-dépression. Ces modalités sont encore trop imprécises pour qu'on puisse même formuler un avis sur la durée du traitement.

CONCLUSIONS

Mystérieuses sur le plan pathogénique, les multinévrites, qui compliquent la polyarthrite rhumatoïde, étaient encore il y a quelques années, au-dessus de tous moyens thérapeutiques.

I. — Malgré tout, des idées pathogéniques nouvelles virent le jour vers 1962, expliquant les multinévrites de la polyarthrite rhumatoïde par une atteinte ischémique due à des précipitations d'agrégats fait de macroglobulines.

II. — Des essais thérapeutiques furent faits par DE SÈZE et son école, à partir de 1962-1964, qui essayèrent la pénicillamine, coupant les ponts disulfures unissant les chaînes globuliniques ; ces essais donnèrent des résultats divers mais peu concluants.

III. — Comme il semble s'agir d'une maladie immunitaire, à la pénicillamine fut ajouté un immuno-dépresseur, pour essayer de freiner la formation du facteur rhumatoïde, car une corrélation semble exister entre la gravité de la polyarthrite rhumatoïde et le taux du facteur rhumatoïde ; de plus, le facteur rhumatoïde semble bien se combiner avec les gamma-globulines lors de la précipitation intra-vasculaire des agrégats. Dans la série des immuno-dépresseurs, on choisit le chlorambucil, qui est un des plus maniables et des mieux supportés.

IV. — Dans notre cas, la malade présentait une polyarthrite rhumatoïde évolutive depuis deux ans et subissant de nombreuses poussées. Sa sérologie était fortement positive, elle présentait une

atteinte neurologique à type de multinévrite avec amyotrophie, abolition des réflexes achilléens, paralysie et troubles de la sensibilité superficielle et profonde ; son état général était très mauvais et on notait un fébricule. Tout ceci malgré le traitement qui comportait une dose de 20 mg de delta-cortisone.

Elle fut mise au traitement par le chlorambucil seul, à la dose d'attaque de 12 mg, qui fut poursuivie pendant quatre mois et demi, puis à 6 mg pendant trois mois, puis enfin à 4 mg jusqu'au quinzième mois du traitement, époque où tout fut arrêté.

Quelle fut l'évolution sous traitement de cette malade ? On obtint :

— une régression des signes neurologiques et articulaires.

Ce traitement, d'autre part, permit :

— le sevrage cortisonique en quatre mois ;

— la négativation sérologique en onze mois.

V. — Que penser de tout cela ? Il semble bien qu'en effet l'hypothèse d'une maladie immunologique puisse être retenue, puisque un traitement immuno-dépresseur fait, en partie, régresser les troubles ; mais on ne sait de quelle façon agit le chlorambucil : immuno-dépression ou action anti-inflammatoire au niveau de la synoviale ?

VI. — De toute façon, nous l'avons vu, un tel traitement n'a que des indications très restreintes et ne peut être exécuté qu'en milieu spécialisé, vu les dangers qu'il fait courir au malade.

Nous apportons seulement ces quelques constatations pathogéniques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques à verser au dossier des polyarthrites rhumatoïdes malignes.

L'espoir d'une amélioration, avec un minimum de séquelles, semble se dessiner grâce à l'utilisation des immuno-dépresseurs, bien que l'on ignore le mécanisme exact de leur mode d'action ; n'oublions pas cependant que certaines polyarthrites rhumatoïdes subissent spontanément des rémissions.

Vu, le Doyen :
BROUET

Vu, le Président de Thèse :
DE SEZE

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1. BEAULIEU-CAMUS. — Traitement de la polyarthrite rhumatoïde par le chlorambucil. (*Mémoire pour le Certificat de Rhumatologie*, Paris, 1966.)
2. BEDOISEAU. — Les thérapeutiques à visées immuno-suppressives dans la polyarthrite rhumatoïde. Résultats du traitement par le chlorambucil de 40 malades. (*Thèse Médicale*, Paris, 1966.)
3. CEILA, SALTERI, CASOLI. — L'ellectroforesi et l'ultra centrifugazione dello siero protein nell'artrite reumatoide nelle sindrome di aggravant. (*Rheumatismo*, 1960, 12, 57-66.)
4. CHRISTIAN. — Comparaison of spontaneous precipitats and gamma globulin induced precipitats. (*Arth. Rheum. A Study of Rheumatoid Arthritis*, 1959, série 2, 289-198.)
5. COSTE (F.), CAYLA (S.), DELBARRE (F.), PIGUET (B.). — Association chryso-hormonale dans la P.C.E. (*Revue du Rhumatisme*, 1953, 1, 1-5.)
6. COSTE (F.), DELBARRE (F.), CAYLA (S.) et LACRONIQUE (F.). — Le problème des polyarthrites graves. (*Bull. Ac. Nat. Méd.*, 1954, 138, 192-199.)
7. COSTE (F.). — Relations des affections rhumatismales avec les collagénoses. (*Revue du Praticien*, 1955, 5, 28, 2955-2966.)
8. COSTE (F.), DELBARRE (F.), CAYLA (S.), BASSET (Mad.). — Accidents dus au sevrage cortisonique. (*II^e Réunion des Endocrinologistes de Langue Française*, 1955, 251-281.)
9. COSTE (F.), DELBARRE (F.), BASSET (F.). — Polyarthrites rhumatoïdes et multinévrites. (*Revue du Rhumatisme*, 1960, 6, 169-177.)

10. COSTE (F.), DELBARRE (F.), BASSET (F.), RONDOT (P.). — Polyarthrite rhumatoïde et multinévrites. (*Semaine des Hôpitaux de Paris*, 2 février 1961, 399-406.)
11. CRUICKSHANK (B.). — The arteritis of rheumatoid arthritis. (*Ann. of Rheum. Dis.*, 1954, 13, 136-146.)
12. DELARUE (J.), CIVATTE (S.). — Etude anatomique de la P.A.N. (*Revue du Praticien*, 1958, 7, 28, 3207-3219.)
13. DEMAISON. — Les multinévrites ischémiques au cours de la P.C.E. (*Thèse*, Paris, 1958.)
14. DESHAYES (P.). — Traitement de la polyarthrite rhumatoïde par le chloraminophène. (*Les Revues Médicales Normandes*, juin 1967, t. n° 9, pp. 341-366.)
15. DESHAYES (P.), GOGNY (J.C.). — Le traitement des immuno-dépresseurs dans la polyarthrite rhumatoïde. (*Gazette Médicale de France*, 15 octobre 1968, t. 75, n° 25, pp. 4735-4744.)
16. GRAVELEAU (S.), DEMAISON (F.), MORIN (M.). — Etude anatomo-clinique des multinévrites au cours des P.C.E. (*Semaine des Hôp.*, 1959, 28, 2080-2090.)
17. JIMENEZ DIAZ (C.). — Treatment of dysreaction diseases with nitrogen mustard. (*Année Rheum. Dis.*, 1951, 2, 144-152.)
18. KAHN (M.F.), SÈZE (S. DE). — Hypothèses sur la pathogénie des polyarthrites rhumatoïdes malignes. Essai de la pénicillamine. (*Rev. Rhum.*, 1962, 25, 330-336.)
19. KAHN (M.F.). — Les immuno-dépresseurs dans les affections rhumatismales. (*La Presse Médicale*, 1967, 75, 1181-1184.)
20. MATHÉ (G.), BRULÉ (G.) et coll. — La chimiothérapie des cancers.
21. MOENS (C.). — Traitement de longue durée de la P.C.E. au moyen de substances à visée immuno-suppressive. (*Rhumatologie*, 1967, 19, 231-233.)
22. PASTEUR VALLERY-RADOT, HAMBURGER (J.), CONTE (M.), LHERMITTE (F.), RYCKEWAERT (A.). — Pathologie médicale, t. 2, p. 724.
23. RÉNIER (J.C.), DESHAYES (P.), BESSON (J.), BARAZIELL, DELAHAYE (D.), BRÉGEON (Ch.). — Traitement de la polyarthrite rhumatoïde par le chlorambucil. A propos de 48 observations. (*La Presse Médicale*, 25 novembre 1967, 75, n° 50, pp. 2527-2530.)

24. ROBECHI (A.T.), CASTEAGNESA (V.V.), DANE0 (V.). — Quelques considérations sur 69 cas de P.C.E. traités par le chlorhydrate de méthylbis-bêta-chloréthylamine. (*Rev. Rhum.*, 1954, 21, 823-827.)
25. ROTSTEIN et GOOD. — Steroid pseudorheumatism. (*A.M.A. Arch. Int. Med.*, 1957, 99, 5554-555.)
26. SÈZE (S. DE). — Progrès en rhumatologie. — BONTOLUX (D.). — Etude nosologique de ces associations de polyarthrite rhumatoïde + périartérite noueuse.
27. SÈZE (S. DE), BÉNIER (J.C.), DEBEYRE (Mme N.). — L'effet de l'association des sels d'or et de la cortisone dans le traitement de la P.C.E. (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1952, 841-850.)
28. SÈZE (S. DE). — *Actualités Rhumatologiques*, 64-65, pp. 13-25.
29. SEÈZE (S. DE), KAHN (M.F.), DEBEYRE (N.), CAYLA (G.), LISFRANC (S.). — Evolution favorable d'un cas d'angéite nécrosante survenue au cours d'une polyarthrite rhumatoïde et traitée par pénicillamine et chlorambucil. (*Rev. Rhum.*, 1965, 5, 259-262.)
30. SIX (B.). — *Thèse Médicale*, Paris, 1968.
31. SMITH (G.J.) et GUN (O.B.). — Mast cells in connective tissues diseases. (*Arthritis and Rheum.*, 1958, 1, 2, 178-80.)
32. VIGNON (G.), DURANT (J.). — Les polynévrites de la P.C.E. (*Revue Lyonnaise de Médecine*, février 1958, pp. 115-122.)
33. VIGNON (G.), DURANT (J.), MOULIN (G.). — P.C.E. et P.A.N. (*Rev. Lyon. Méd.*, 1958, 7, 6, 405-409.)
34. VIGNON (G.), DURANT (J.). — Les névrites périphériques de la P.C.E. (Février 1959, pp. 137-155.)

